

LLA

▶ MANUAL ABRALE

TUDO SOBRE A
LEUCEMIA LINFOIDE
AGUDA



Manual - LLA. Tudo sobre a Leucemia Linfóide Aguda
Conteúdo traduzido do material da Acute Lymphoblastic Leukemia e revisado pelo
Dr. Guilherme Perini, onco-hematologista do Hospital Israelita Albert Einstein.

Realização: ABRALE - Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia

IMAGENS E VETORES
Arquivo Abrale, Blink Studio e Shutterstock

OUTUBRO / 2019

Índice

A ABRALE	pág.04
Conhecendo a medula óssea	pág.06
O que é a leucemia	pág.08
Como a leucemia aguda se desenvolve	pág.09
Sinais e Sintomas	pág.11
Exames diagnósticos	pág.12
Testes genéticos	pág.15
Classificação (subtipos)	pág.18
Fatores prognósticos/Planejamento do tratamento	pág.21
Tratamento	pág.22
Quimioterapia	pág.23
Manutenção	pág.28
Considerações especiais sobre o tratamento	pág.36
Pesquisa e estudos clínicos	pág.40
Doença relacionada	pág.42
Cuidados de acompanhamento	pág.43
Causa e fatores de risco	pág.45
Lidando com as emoções/Direitos do paciente	pág.47

A ABRALE

100% de esforço onde houver 1% de chance

A ABRALE (Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia) é uma organização sem fins lucrativos, criada em 2002 por pacientes e familiares, **com a missão de oferecer ajuda e mobilizar parceiros para que todas as pessoas com câncer e doenças do sangue tenham acesso ao melhor tratamento.**

Para alcançar esses objetivos, a ABRALE atua em todo o país em quatro frentes:

- **Apoio ao paciente** – O departamento é formado por profissionais especializados para atender a todos os pacientes do Brasil, auxiliar no esclarecimento de dúvidas quanto à doença e seu tratamento, e também oferecer apoio psicológico, jurídico e nutricional.
- **Políticas públicas** – Atua na área de advocacy para, junto aos órgãos responsáveis, aprimorar a atenção às doenças hematológicas. Nosso propósito é melhorar o desfecho dos tratamentos das doenças do sangue no país.
- **Educação e informação** – Por meio de diferentes canais (revista, redes sociais, site, manuais) mantém os pacientes e familiares informados sobre as doenças do sangue e seus tratamentos. As campanhas de conscientização buscam alertar toda a população sobre a importância do diagnóstico precoce. Com o projeto de educação à distância, OncoEnsino, também oferece capacitação aos profissionais da saúde.
- **Pesquisa e monitoramento** – O Observatório de Oncologia, plataforma on-line desenvolvida pela Abrale para o monitoramento de dados públicos, possibilita avaliar as políticas de saúde e sua aplicação na sociedade. As pesquisas com os pacientes, profissionais da saúde e médicos, trazem informações relevantes sobre a terapêutica aplicada no país.

Sempre que precisar, entre em contato conosco pelo 0800 773 9973, (11) 3149-5190 ou abrale@abrale.org.br. Também será um prazer recebê-lo em nossa sede, localizada na **Rua Dr. Fernandes Coelho, 64 – 13º andar – Pinheiros, São Paulo/SP.**

Mais informações em www.abrale.org.br



O Manual Abrale - Tudo sobre a LLA é um material completo sobre a leucemia linfóide aguda, com informações que vão desde o momento do diagnóstico até o tratamento o tratamento sempre será indicado pelo médico! Agora você também é parte da família Abrale e pode contar conosco para o que precisar.

Ligue para 0800 773 9973 ou mande um e-mail para abrale@abrale.org.br.
Mais informações em www.abrale.org.br.

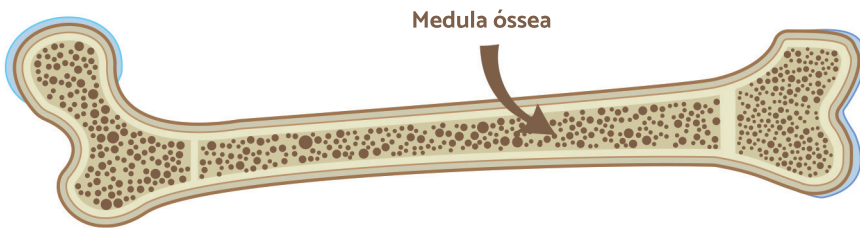
Conhecendo a medula óssea

O primeiro passo para compreender a **leucemia linfóide aguda (LLA)** é conhecer como funciona a **medula óssea**.

A medula óssea é um tecido esponjoso que ocupa o centro dos ossos, onde ocorre o desenvolvimento de células maduras que circulam no sangue. Todos os ossos apresentam medula ativa ao nascimento.

Entretanto, quando a pessoa alcança a idade adulta, a medula óssea é ativa nos ossos das vértebras, quadris, ombros, costelas, esterno e crânio, sendo capaz de produzir novas células sanguíneas, processo chamado de hematopoese.

Um pequeno grupo de células denominadas células-tronco hematopoéticas é responsável por produzir todas as células sanguíneas no interior da medula óssea. Estas se desenvolvem em células sanguíneas específicas por um processo denominado diferenciação.



Sobre o sangue e células sanguíneas

O sangue é um tecido vivo que circula pelo corpo, levando oxigênio e nutrientes a todos os órgãos. Ele é produzido na medula óssea e é formado por uma parte líquida (plasma) e uma parte celular (**glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas**). Para entender melhor:



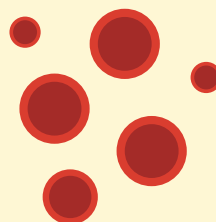


Plasma

Com uma coloração amarelo palha, é constituído por 90% de água, proteínas e sais minerais. Por meio deles circulam por todo o organismo as substâncias nutritivas necessárias às células.

Glóbulos Vermelhos

Também conhecidos como hemácias, eles são chamados assim devido ao alto teor de hemoglobina, uma proteína avermelhada que contém ferro. A hemoglobina, por sua vez, capacita os glóbulos vermelhos a transportar oxigênio a todas as células do organismo.



Glóbulos Brancos

Também conhecidos por leucócitos, essas células são responsáveis por combaterem as infecções, destruindo diretamente as bactérias e vírus no sangue, além de produzirem globulinas, que fortalecem o sistema imunológico frente às doenças.

Plaquetas

Pequenas células que tomam parte no processo de coagulação sanguínea, pois se acumulam ao redor de uma lesão (cortes) e formam um “tampão” para interromper a perda de sangue.



O que é a leucemia

A leucemia é um câncer que tem início nas células-tronco da medula óssea. A medula óssea, como vimos, é um tecido esponjoso que fica no centro da maioria dos ossos, produzindo os glóbulos vermelhos, os glóbulos brancos e as plaquetas do sangue.

Na leucemia, as células sanguíneas doentes (câncer) se formam e atrapalham a produção das células sanguíneas saudáveis da medula óssea, diminuindo seu número normal. Os quatro principais tipos de leucemia são:

- Leucemia Mieloide Aguda (LMA)
- Leucemia Mieloide Crônica (LMC)
- Leucemia Linfóide Aguda (LLA)
- Leucemia Linfóide Crônica (LLC)

A leucemia pode ser classificada como “aguda” ou “crônica” de acordo com a velocidade de crescimento das células doentes. A leucemia aguda progride rapidamente e produz células que não estão maduras e não conseguem realizar as funções normais. A leucemia crônica, entretanto, normalmente progride lentamente e os pacientes têm um número maior de células maduras. No geral, essas poucas células maduras conseguem realizar algumas das funções normais.

A leucemia também é classificada a partir do tipo de célula do sangue que está doente. As células doentes da leucemia são os glóbulos brancos produzidos na medula óssea. Um tipo de glóbulo branco doente é chamado de “mieloide” e o outro tipo de “linfóide”.

O nome dos quatro tipos de leucemia descreve quão rápido (aguda) ou devagar (crônica) a doença progride e identifica o tipo de glóbulo branco que está envolvido (mieloide ou linfóide).

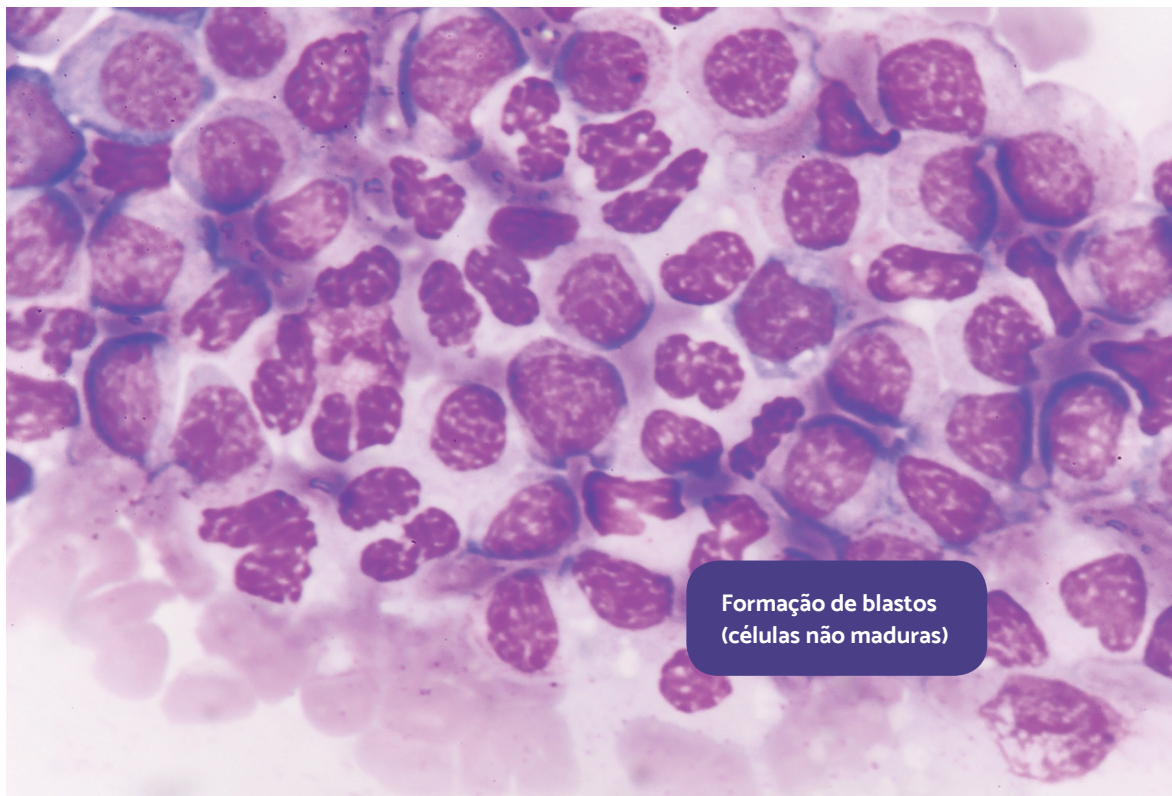
De acordo com o INCA (Instituto Nacional do Câncer) estima-se, para o ano de 2019, 10.800 casos novos de leucemia no Brasil. Como a LLA representa cerca de 12% das leucemias no adulto, pode-se estimar 13.000 casos novos de LLA por ano no país.



Como a leucemia linfóide aguda se desenvolve

As células-tronco tornam-se maduras e adultas na medula óssea saudável por meio do processo chamado “diferenciação”. Na leucemia linfóide aguda (LLA) aparece um linfócito imaturo e danificado na medula óssea porque ocorreu um erro em seu material genético (DNA). Esses erros genéticos podem dar origem a uma célula blástica leucêmica (linfoblasto ou blasto leucêmico) que fica parada nos primeiros estágios do desenvolvimento celular. A célula blástica imatura não amadurece e não se transforma em uma célula sanguínea funcional.

Os erros genéticos fazem com que a célula mutante cresça e se divida continuamente, enquanto que uma célula saudável para de se dividir e acaba morrendo. Cada linfoblasto que surge depois do aparecimento da leucemia tem o DNA mutante e se multiplica incontrolavelmente. Os blastos leucêmicos rapidamente se acumulam na medula óssea, suprimindo o desenvolvimento de células sanguíneas normais e saudáveis. Como resultado, há um acúmulo de linfoblastos que não funcionam e poucas células sanguíneas maduras.



**Formação de blastos
(células não maduras)**

Recentemente, o professor Mel Greaves, do Instituto de Pesquisa do Câncer de Londres, publicou um estudo sobre o desenvolvimento da LLA na infância, no qual defende a hipótese de que seriam necessários dois erros genéticos (mutações) para o seu surgimento. A primeira ocorreria antes do nascimento (vida intrauterina) e a segunda seria desencadeada por um desarranjo do sistema imunológico após exposição a infecções durante a infância. Este ainda informa que as infecções e estímulos antigênicos ao sistema imunológico durante o primeiro ano de vida poderiam ser benéficos nos processos de seleção e maturação dos precursores linfoides e, assim, reduziriam o risco da segunda mutação e por consequência do surgimento da LLA.

No momento em que LLA é diagnosticada, o número de células sanguíneas saudáveis (glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas) é geralmente menor do que o normal. Isso pode resultar em infecções, anemia e sangramento excessivo.



Termo médico	O que representa
Número baixo de glóbulos vermelhos	Anemia
Número baixo de plaquetas	Trombocitopenia (trombócito é outro nome para plaqueta)
Baixo número de neutrófilos	Neutropenia (neutrófilo é um tipo de glóbulo branco)

Sinais e sintomas

Sinais e sintomas são mudanças no corpo que podem indicar doença. Sinal é alguma alteração que o médico vê durante um exame no consultório ou em um resultado de exame de laboratório. Sintoma é uma mudança que o paciente pode ver e/ou sentir. Uma pessoa que apresenta sinais ou sintomas que sugerem a possibilidade de leucemia é geralmente encaminhada a um especialista. Este especialista é o onco-hematologista, médico especializado no diagnóstico e tratamento de cânceres do sangue, como leucemia, linfoma e mieloma múltiplo.

Os sinais e sintomas da LLA também estão associados a várias outras doenças menos graves. É comum alguém com este tipo de leucemia sentir uma perda de bem-estar devido à diminuição da produção de células sanguíneas normais na medula óssea. Consequentemente, os pacientes com LLA não possuem um número suficiente de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas maduros.

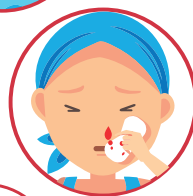
Os sintomas que uma pessoa com baixa contagem de glóbulos vermelhos (anemia) apresenta, incluem:

- Fadiga
- Falta de ar durante atividades físicas normais
- Tontura
- Pele pálida



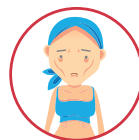
Os sintomas ocasionados pela baixa de glóbulos brancos (leucopenia) são:

- Infecções frequentes
- Febre



Os sintomas ocasionados pela baixa contagem de plaquetas (trombocitopenia), são:

- Sangramento prolongado nos pequenos cortes
- Pintinhas vermelhas na pele, chamadas “petéquias”
- Hemorragia nasal frequente ou grave
- Sangramento nas gengivas
- Sangue na urina



Outros sintomas gerais de LLA incluem

- Desconforto nos ossos ou articulações
- Baço, fígado ou gânglios linfáticos aumentados
- Dor ou sensação de plenitude abaixo das costelas
- Perda de peso inexplicável ou perda de apetite



Exames diagnósticos

Realizar o exato diagnóstico do tipo de leucemia é importante para que o médico possa:

- Estimar como a doença está avançando
- Determinar o tratamento mais adequado

Converse com seu médico sobre:

- Os exames que você vai realizar
- O que os resultados dos exames significam
- Como ter cópias dos resultados dos exames



Histórico médico e exame físico

Se uma pessoa apresentar sinais ou sintomas de leucemia, o médico irá montar um histórico médico completo. Esse histórico pode incluir informações sobre doenças, lesões, tratamentos e medicamentos no passado. Algumas doenças estão relacionadas ao histórico familiar, por isso o médico também pode perguntar sobre a saúde dos parentes de sangue do paciente. O médico também vai investigar os sintomas atuais e realizar um exame físico.

Durante o exame, o médico pode ouvir os pulmões e o coração e examinar cuidadosamente o corpo em busca de sinais de infecção e doença. Para verificar os órgãos internos, o médico também pode sentir (apalpar) diferentes partes do corpo do paciente. Por exemplo, o médico pode apalpar o abdômen para ver se estão com o fígado ou o baço aumentados. Nos homens, o médico também pode examinar os testículos para ver se há algum nódulo.

Além disso, é possível que o médico verifique sinais de infecção, como por exemplo, linfonodos aumentados. O especialista provavelmente irá apalpar áreas como axilas e pescoço para verificar se há aumento dos gânglios linfáticos. O paciente com suspeita de leucemia deve ser encaminhado para o onco-hematologista e também deve evitar o uso frequente e abusivo de corticoides (prednisona e similares) antes da confirmação diagnóstica, pois estes medicamentos podem mascarar sintomas e dificultar a detecção das células blásticas.

Exames de sangue e medula óssea

Se os sinais e sintomas sugerirem que a pessoa pode ter leucemia, o médico solicitará exames de sangue e da medula óssea. Os resultados dos exames de sangue e da medula óssea serão utilizados para confirmar o diagnóstico e determinar o tratamento.



A coleta de sangue é feita no braço do paciente. Já as amostras da medula óssea são geralmente retiradas do osso do quadril do paciente e com anestesia local. A punção da medula óssea, exame chamado de **mielograma**, é feita com uma agulha especial, inserida no osso do quadril até atingir a medula óssea, quando então é aspirada uma gota de sangue para examinar as células e um volume de 3-4 mL para fazer a imunofenotipagem e o cariótipo. Para a **biópsia da medula** utiliza-se uma agulha especial, mais larga, que permite retirar uma pequena amostra da parte central do osso, que contém medula óssea. Esses dois exames são quase sempre coletados na mesma punção do osso.



No laboratório, o médico examinará as amostras de sangue e da medula óssea. O patologista é o especialista na identificação de doenças do sangue, e que estuda as células via microscópio.

- **Hemograma completo com diferencial.** Este exame é utilizado para medir o número de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas presentes em uma amostra de sangue retirada pela veia. Também mede a quantidade de hemoglobina nos glóbulos vermelhos. O exame diferencial avalia o número dos diversos tipos de glóbulos brancos na amostra.

Pessoas com LLA podem ter o número de glóbulos brancos alto, normal ou baixo e um baixo número de glóbulos vermelhos e plaquetas. Isso ocorre porque muitos linfoblastos estão sendo feitos na medula óssea, região em que aglomeram-se, impedindo que as células sanguíneas saudáveis sejam formadas.

Mesmo quando o resultado de um hemograma sugere leucemia, o diagnóstico de LLA em geral somente é feito após a avaliação das células da medula óssea.

- **Perfil Químico Sanguíneo.** Este exame de sangue mede os níveis de certas substâncias liberadas no sangue pelos órgãos e tecidos do corpo. Essas substâncias incluem eletrólitos (como sódio, potássio e cloreto), gorduras, proteínas, glicose (açúcar), ácido úrico e enzimas. Os resultados dos exames químicos sanguíneos indicam o quanto os rins, o fígado e outros órgãos do paciente estão funcionando bem. Esses resultados, embora não sejam usados para diagnosticar leucemia, podem mostrar uma quantidade anormal de uma determinada substância no sangue, podendo sugerir a doença ou algum outro problema de saúde. Um perfil bioquímico sanguíneo também fornece informações úteis sobre qualquer possível dano aos órgãos causado por células da leucemia ou pelo tratamento da LLA.



- **Exames de coagulação.** Este exame de sangue avalia como está a coagulação do sangue e também mostra se há deficiências em algumas proteínas, como o fibrinogênio.

- **Avaliação das células do sangue.** O sangue da veia e da medula óssea são examinados pelo hematologista ou pelo patologista por meio de um microscópio para determinar o tamanho, a forma e o tipo das células, bem como para identificar outras características celulares. Importante avaliar se as células se parecem mais com células normais e maduras ou mais com células anormais e imaturas (blastos).

A porcentagem de blastos contados na amostra de sangue é muito importante. Normalmente, não se tem blastos no sangue, e na medula óssea pode-se ter até 5% de blastos não leucêmicos. No diagnóstico de LLA tem-se mais de 20% de blastos na medula óssea, os linfoblastos.

Células de Leucemia Linfóide Aguda

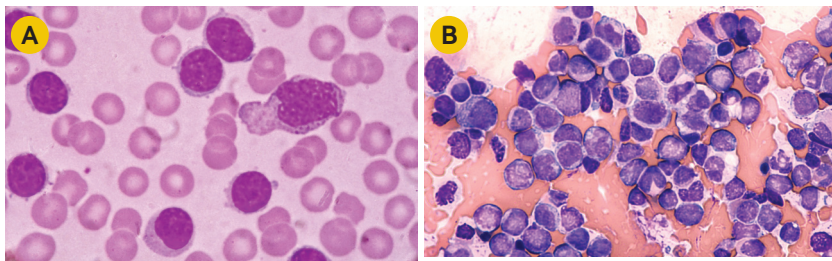


Figura 1. A: células normais em desenvolvimento na medula normal, com formas variadas
B: células de leucemia linfóide aguda na medula óssea, com forma muito semelhantes entre si

- **Citometria de Fluxo.** É um exame que identifica as células do sangue periférico ou da medula óssea conforme as substâncias que estão em sua superfície, os chamados antígenos (marcadores/proteínas). O padrão destas proteínas de superfície é chamado de “imunofenótipo”. Para fazer a imunofenotipagem colocam-se algumas substâncias especiais na amostra do sangue ou da medula óssea. Os anticorpos têm como característica ligar-se aos antígenos. Na amostra com as células sanguíneas, cada tipo específico de anticorpo se liga às células que têm um antígeno específico que corresponde com o anticorpo. As células passam por um feixe de raios laser e aquelas com anticorpos ligados a elas emitem luz. As células da leucemia são diferentes das células saudáveis: elas podem ter antígenos diferentes em sua superfície, dependendo se as células são mielóides ou linfóides e do seu estágio de desenvolvimento.

A citometria de fluxo ajuda a confirmar o diagnóstico de LLA, bem como determina o tipo de linfócito doente (B, T ou NK) e avalia a maturidade das células. A citometria de fluxo também é usada para verificar o resultado do tratamento, por meio da



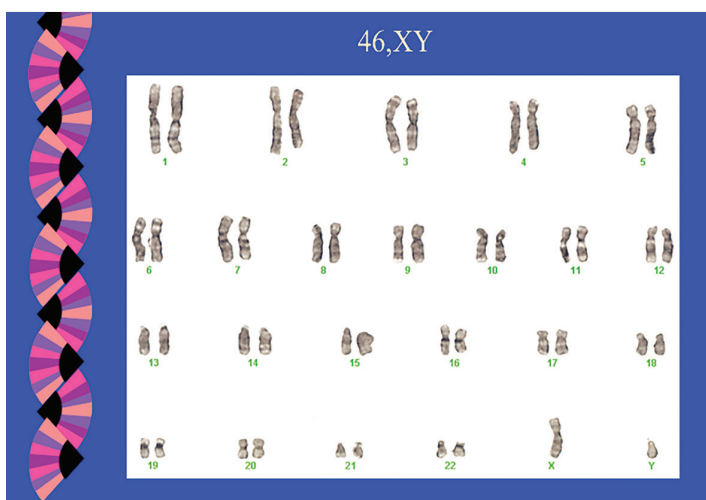
determinação da doença residual mínima (DRM), que corresponde uma detecção de células leucêmicas em uma quantidade mínima na medula óssea, que apesar de ser mínima, se persistentes durante o tratamento podem possibilitar um maior risco de recaída, podendo justificar modificações da terapia.

Testes Genéticos

Usados para identificar, examinar e medir cromossomos e genes.

- **Análise Citogenética (Cariótipo).** Neste exame estuda-se os cromossomos dentro das células por meio de um microscópio. O cariótipo é usado para procurar alterações nos cromossomos das células de leucemia do paciente com LLA.

As células humanas normais contêm 23 pares de cromossomos, somando um total de 46 cromossomos. Cada par de cromossomos tem um certo tamanho, forma e estrutura. Em muitos casos de LLA, os cromossomos das células da leucemia sofreram mudanças que podem ser vistas em microscópio, como translocações e cromossomos extras. Uma translocação ocorre quando um pedaço de um cromossomo se rompe e se liga a outro cromossomo. Às vezes, pedaços de dois cromossomos diferentes trocam de lugar. Isso resulta em um “gene de fusão” (um gene anormal que é formado quando dois genes diferentes são fundidos).



Esta figura mostra um cariótipo masculino normal.
(Cortesia do Dr. Dong Chen, hematopatologista da Mayo Clinic, Rochester, MN)



A análise citogenética é feita no sangue da medula óssea ou no sangue periférico.

As células da leucemia são preparadas para crescer no laboratório e tingidas para que se possa enxergar os cromossomos no microscópio e depois fotografar para mostrar os cromossomos (o cariótipo). O cariótipo mostrará se há alterações no tamanho, forma, estrutura ou no número de cromossomos nas células de leucemia.

A análise citogenética fornece informações que são importantes para escolher as opções de tratamento e determinar o prognóstico de um paciente. Estas informações podem fazer uma previsão de como a doença irá responder à determinada terapia. Por exemplo, uma translocação entre os cromossomos 9 e 22 está associada a um diagnóstico de LLA positivo para cromossomo Filadélfia (Ph+), um subtipo de LLA que é tratado de maneira diferente de outros subtipos.

• **Hibridização por Fluorescência in situ (FISH).** Esta é uma técnica usada para identificar e examinar genes ou cromossomos em células e tecidos. Nos casos da LLA, os médicos usam FISH para detectar certas alterações nos cromossomos e genes das células de leucemia. Pedacos de DNA com corantes fluorescentes especiais feitos em laboratório são adicionados às células de leucemia em uma lâmina de vidro. Quando os pedacos de DNA se ligam a genes específicos ou áreas de cromossomos na lâmina, são vistos pelo microscópio porque ficam fluorescentes. O teste FISH consegue detectar alterações que são pequenas demais para serem vistas no cariótipo. A desvantagem do FISH é que o médico tem que selecionar quais cromossomos ou genes específicos devem ser examinados antes de executar o teste.

• **Reação em Cadeia da Polimerase (PCR).** O PCR é uma técnica de laboratório muito sensível, utilizada para detectar e medir algumas mutações genéticas e mudanças cromossômicas pequenas demais para serem vistas no microscópio.

O teste de reação em cadeia da polimerase aumenta ou “amplifica” pequenas quantidades de partes específicas de RNA (ácido ribonucleico) ou DNA para que seja mais fácil detectá-los e medi-los. Este teste pode encontrar uma única célula de leucemia entre mais de 500 mil a 1 milhão de células normais. O teste de reação em cadeia da polimerase é um método usado para determinar a quantidade de doença residual mínima (DRM), que é uma pequena quantidade de células cancerígenas que ficam no corpo após o tratamento. Esse teste pode ser feito na medula óssea ou com uma amostra de sangue.

Exame do líquido espinhal

• **Punção lombar.** A LLA pode se espalhar para o líquido cefalorraquidiano (líquor), que é o líquido que fica ao redor do cérebro e da medula espinhal. Uma amostra



deste líquido é examinada para saber se as células de leucemia se espalharam ou não nessa região. A punção lombar é o nome do procedimento usado para coletar o líquido da coluna vertebral. O primeiro passo para a realização da punção é aplicar um anestésico local na parte posterior inferior da coluna. Depois uma agulha fina é inserida entre dois ossos (vértebras) e dentro do canal medular para a retirada de uma amostra do líquido. A amostra é examinada no microscópio em busca de possíveis células de leucemia no cérebro e na medula espinhal.

Exames de imagem

Com eles, será possível analisar o interior do corpo do paciente.

- **Ultrassonografia.** Este procedimento usa ondas sonoras de alta energia para examinar tecidos e órgãos dentro do corpo. Às vezes, a leucemia pode crescer fora da medula óssea - mais comumente nos gânglios linfáticos. O ultrassom pode ser usado para procurar linfonodos e aumento do fígado ou do baço causados por um acúmulo de células de leucemia no tórax, abdômen e pelve. A LLA também pode comprometer os testículos e o exame ultrassonográfico pode ser necessário para investigar se há algum tumor na região.
- **Tomografia Computadorizada (TC).** A tomografia computadorizada é feita a partir de um computador ligado a uma máquina de Raio-X, capaz de reproduzir uma série de imagens detalhadas de áreas internas do corpo. Pode ajudar na identificação de linfonodos e aumento do fígado ou baço.
- **Ressonância Nuclear Magnética (RNM).** Usa campos magnéticos e ondas de rádio para criar imagens dos órgãos e tecidos do corpo. As imagens de RNM podem ser usadas para ver o cérebro e a medula espinhal quando um paciente apresenta sintomas como dor de cabeça ou convulsões que sugerem que as células da LLA podem ter se espalhado para o cérebro e para a medula espinhal.
- **Ecocardiograma.** É uma imagem do coração criada por ondas sonoras (ultrassom) pulsantes no interior dos tecidos e órgãos do tórax. O ecocardiograma mostra o tamanho, a forma e a posição do coração, bem como suas estruturas internas.

Também mostra como o coração está batendo e como está bombeando sangue. Como alguns tratamentos para a LLA podem causar algum dano ao coração, o médico usa este exame para avaliar a função cardíaca e o coração do paciente, podendo decidir pelo melhor tratamento.



Classificação (subtipos)

O diagnóstico da LLA requer a identificação de 20% ou mais de blastos leucêmicos de origem linfóide (linfoblastos) na medula óssea. Os subtipos de LLA são determinados com base nos resultados dos exames feitos em laboratório.

Subtipos de LLA. Os subtipos de LLA (L1, L2 e L3) dependem das características das células de leucemia. A identificação do subtipo é um fator importante no planejamento do tratamento, como medicamentos, as combinações e dosagens de quimioterápicos, tempo de duração e até mesmo se há ou não necessidade de um transplante de células-tronco hematopoiéticas.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica a LLA das seguintes formas (ver Tabela 1 na página 19):

Leucemia linfóide de células B / linfoma. Este subtipo de LLA começa em células imaturas que normalmente se desenvolvem em linfócitos de células B. É o subtipo mais comum.

Entre as crianças, a LLA de células B representa aproximadamente 88% dos casos. Entre os adultos, representa 75% dos diagnósticos. Antes de 2008, a OMS (Organização Mundial de Saúde) classificava a leucemia linfóide de células B como “leucemia linfoblástica B precursora”, e esse termo ainda é muito usado para distingui-la da LLA de células B maduras. A LLA de células B maduras é agora chamada de “leucemia de Burkitt”. O tratamento para a leucemia de Burkitt é baseado na terapia para o linfoma não-Hodgkin e é diferente do tratamento usado para LLA. Diante dos avanços científicos ocorridos, em 2016 a OMS atualizou a classificação dos subtipos de LLA, baseando-se principalmente nas alterações citogenéticas e na biologia de cada subtipo (vide Tabela 1).

Leucemia Linfóide de células T. Este subtipo de LLA origina-se em células imaturas que normalmente se desenvolveriam em linfócitos de células T. Este subtipo é menos comum e ocorre mais frequentemente em adultos do que em crianças. Entre os adultos, a linhagem de células T representa cerca de 25% dos casos. Entre as crianças, a linhagem de células T representa aproximadamente 12% dos casos.



TABELA 1. Classificação revisada da organização mundial de saúde (OMS) em 2016

Leucemia Linfoblástica Aguda B

Leucemia linfoblástica aguda B não especificada em outras partes

Leucemia linfoblástica aguda B com anormalidades genéticas recorrentes

Leucemia linfoblástica aguda B com t(9;22)(q34.1;q11.2);BCR-ABL1 (Philadelphia positivo)

Leucemia linfoblástica aguda B com t(v;11q23.3);KMT2A rearranjado (antigo MLL)

Leucemia linfoblástica aguda B com t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1(antigo TEL-AML1)

Leucemia linfoblástica aguda B com hiperdiploidia

Leucemia linfoblástica aguda B com hipodiploidia

Leucemia linfoblástica aguda B com t(5;14)(q31.1;q32.3) IL3-IGH

Leucemia linfoblástica aguda B com t(1;19)(q23;p13.3);TCF3-PBX1

Leucemia linfoblástica aguda B Philadelphia símile*

Leucemia linfoblástica aguda B com iAMP21*

Leucemia Linfoblástica Aguda T

Leucemia linfoblástica aguda célula T precursora precoce (“early T-cell precursor”)*

Leucemia Linfoblástica Aguda de Células Natural Killer*

***Foram descritas há menos tempo na literatura e são consideradas entidades provisórias**



Alterações Citogenéticas. Além de classificar a LLA como leucemia linfóide de células B ou T, a OMS ainda classifica a LLA de acordo com as alterações específicas em determinados cromossomos e genes. Essa identificação de anormalidades citogenéticas específicas é fundamental para a avaliação da doença, estratificação de risco e planejamento do tratamento.

Translocações são o tipo mais comum de alteração genética associada à LLA. Em uma translocação, o DNA de um cromossomo se rompe e fica ligado a um cromossomo diferente. Isso resulta em um “gene de fusão”, um gene anormal que é formado quando dois genes diferentes são fundidos.

Outro tipo de alteração genética na LLA é o resultado de anormalidades numéricas. Uma anormalidade numérica é o aumento (hiperdiploidia) ou a perda do número de cromossomos em relação aos 46 cromossomos normais. Uma mudança nestes números pode afetar o crescimento, o desenvolvimento e o funcionamento dos sistemas do corpo. Aproximadamente 25% das crianças com LLA têm hiperdiploidia.

Cerca de 75% dos casos de adultos e crianças com LLA podem ser classificados em subgrupos com base no número de cromossomos ou análise de DNA, rearranjos cromossômicos específicos e alterações genéticas moleculares. Nem todos os pacientes com LLA apresentam as mesmas alterações cromossômicas. Algumas alterações são mais comuns do que outras e algumas têm um efeito maior no prognóstico do paciente.

Anormalidade	Alteração genética	Frequência nos adultos (%)	Frequência nas crianças (%)	Fatores prognósticos associados
Hiperdiploidismo (mais de 46 cromossomos)	---	7	25	Favorável
Cromossomo Ph	<i>BCR-ABL1</i>	25	2-4	Favorável
t(12;21)(p13;q22)	<i>ETV6-RUNX1</i> (<i>TEL-AML1</i>)	2	22	Favorável
t(11;14)(q11)[eg, (p13;q11), (p15;q11)]	TCRα e TCRσ	20-25	10-20	
BCR-ABL1-like	Várias	10-30	15	Desfavorável
Ikaros	IKZF1	25-35	12-17	Desfavorável

t, translocação; p, braço curto do cromossomo; q, braço longo do cromossomo

Fatores prognósticos / planejamento do tratamento

“Fatores prognósticos” são fatores que podem afetar a perspectiva ou o prognóstico do paciente e ajudam a prever uma expectativa de como a LLA de um paciente vai reagir ao tratamento. Esses fatores ajudam os médicos a planejar o tratamento inicial mais adequado, bem como os ajuda a determinar se o transplante de células-tronco é uma opção de tratamento e quando deve ser realizado.

Fatores prognósticos para crianças com LLA incluem:

- **Idade:** as células de leucemia em crianças com menos de 1 ano e crianças com mais de 10 anos tendem a ser mais resistentes ao tratamento, por isso tratamentos mais fortes podem ser necessários para eliminar estas células.
- **Contagem de glóbulos brancos:** as crianças com contagens de glóbulos brancos maior ou igual a 50.000/mm³ no momento do diagnóstico também necessitam de um tratamento mais intenso.
- Certas mudanças nos cromossomos (alterações citogenéticas) ou genes podem tornar as células de leucemia mais fáceis ou difíceis de serem tratadas.
- A presença de células de leucemia no líquido cefalorraquidiano e/ou nos testículos no momento do diagnóstico.
- Como o paciente responde à terapia de indução inicial. Pacientes que têm uma melhor resposta à terapia de indução, geralmente têm um menor risco de recaída da doença.

Crianças com LLA de alto risco de recidiva geralmente recebem tratamento mais intenso que crianças com LLA de risco padrão.

Fatores prognósticos para adultos com LLA incluem

- **Idade:** as células de leucemia em pacientes mais velhos tendem a ser mais resistentes ao tratamento. Pacientes com mais de 35 anos apresentam redução na duração da remissão, e maior dificuldade em tolerar a quimioterapia.
- **Contagem de glóbulos brancos:** os pacientes com contagens de glóbulos brancos superiores a 30.000/mm³ para a linhagem B e superiores a 100.000/mm³ para a linhagem T no momento do diagnóstico geralmente tem duração da remissão reduzida.
- Certas mudanças nos cromossomos ou genes podem tornar as células da leucemia mais fáceis ou mais difíceis de serem tratadas.



- Se as células de leucemia são encontradas no líquido cefalorraquidiano no momento do diagnóstico.
- Como o paciente responde à terapia de indução inicial. Pacientes que respondem melhor à terapia de indução geralmente apresentam menor risco de recidiva.

Tratamento

Um paciente tem duas opções de tratamento: padrão ou tratamento clínico experimental. É importante conversar com a equipe médica sobre a melhor opção de tratamento.

Um diagnóstico de LLA está associado a uma ampla gama de resultados. Portanto, é essencial procurar tratamento em um centro especializado. Os pacientes de LLA precisam de tratamento assim que recebem o diagnóstico. Se o quadro do paciente permitir, ele ainda pode buscar uma segunda opinião, para se sentir mais confiante.

Converse com seu médico sobre:

- Suas opções de tratamento e os resultados que você pode esperar
- Os resultados esperados com a terapia padrão
- Sobre a participação em um estudo clínico



Considerações quanto ao pré-tratamento. Adultos em idade fértil e pais de crianças com diagnóstico de LLA devem pedir ao médico informações sobre como lidar com o risco de infertilidade.

Quimioterapia

O tratamento mais utilizado para a LLA é a quimioterapia de longo prazo. Geralmente dura cerca de 2 a 3 anos e é intensa, especialmente nos primeiros meses. A maioria dos tratamentos utilizam um coquetel de medicamentos.



Os medicamentos quimioterápicos eliminam as células de crescimento rápido em todo o corpo, tanto as células cancerosas, como as células normais e saudáveis, e funcionam de maneiras diferentes. Por isso é comum utilizar mais de um tipo de medicamento quimioterápico.

A quimioterapia é frequentemente administrada em ciclos. Cada ciclo é composto por um número de dias de tratamento seguidos por alguns dias de descanso, para que o corpo possa descansar e se recuperar. Os ciclos variam de duração, dependendo de quais quimioterápicos são usados.

Alguns medicamentos quimioterápicos são aplicados via intravenosa (na veia), e pode levar alguns minutos, horas ou vários dias (infusão contínua). A quimioterapia intravenosa é administrada por meio de um cateter, que será colocado cirurgicamente sob a pele na parte superior do tórax do paciente.

Existem três fases de tratamento que são mais comuns: **indução**, **consolidação** (ou intensificação) e **manutenção**. A consolidação e a manutenção são aplicadas após a remissão.

• **Terapia de indução.** É a fase inicial da quimioterapia. A medicação, as dosagens utilizadas e o momento da administração dependem de vários fatores, incluindo a idade, as características da leucemia e a saúde geral do paciente.

O objetivo da terapia de indução é destruir o máximo de células da leucemia a fim de alcançar/induzir à remissão.

Esta terapia geralmente utiliza vários medicamentos, que incluem: vincristina, antraciclinas (daunorrubicina, doxorrubicina) e corticosteroides (prednisona, dexametasona), administrados com ou sem asparaginase e/ou ciclofosfamida.

A gravidade da doença e os efeitos colaterais da terapia de indução podem levar a um período de internação de 4 a 6 semanas. Crianças e alguns pacientes que têm um cuidador e moram perto do centro médico são liberados para ir para casa mais cedo.

Para algumas crianças, a permanência hospitalar é a primeira experiência delas fora de casa por um longo período de tempo. Informar sobre a doença e o tratamento de forma apropriada, ajudará a criança a confiar em você e na equipe de tratamento. Falar sobre seus medos e preocupações também ajudará seu filho a se sentir mais confortável.

Ao final da terapia de indução, os médicos irão avaliar se o paciente alcançou a remissão completa. Ela ocorre quando:

- Nenhuma célula de leucemia é detectada na medula óssea (com um microscópio)
- Tem menos de 5% de blastos na medula óssea
- Não tem blastos no sangue periférico
- As contagens de células do sangue voltam ao normal
- Todos os sinais e sintomas de LLA desapareceram

Mesmo quando uma remissão completa é alcançada, algumas células de leucemia que não podem ser vistas com um microscópio ainda podem permanecer no corpo.

A presença dessas células é chamada de “doença residual mínima (DRM)”. Pacientes que chegaram à remissão após o tratamento inicial para LLA, mas têm DRM, têm maior risco de recidiva da doença.

Depois que um paciente atinge a remissão completa, a terapia pós-remissão é administrada para destruir todas as células de leucemia remanescentes no

corpo. Blinatumomabe (Blinicyto®) é aprovado para tratar adultos e crianças com LLA de células precursoras B em remissão, mas ainda com DRM maior ou igual a 0,1%. Geralmente, se os blastos ainda são evidentes após o primeiro ciclo de quimioterapia de indução, um segundo ciclo de quimioterapia, usando diferentes quimioterápicos, é indicado.

• **Profilaxia e Tratamento do Sistema Nervoso Central (SNC).** Embora a presença de blastos no líquido cefalorraquidiano ao diagnóstico não seja comum (3 a 7% dos casos), sem o tratamento profilático (preventivo) mais de 50% dos pacientes desenvolverão leucemia do SNC. Assim, a profilaxia é administrada a todos os pacientes durante todas as fases do tratamento para evitar que as células leucêmicas se espalhem para o cérebro e a medula espinhal. **A terapia dirigida ao sistema nervoso central pode incluir:**

Quimioterapia intratecal. Os medicamentos são injetados na parte inferior da coluna, com a agulha entre duas vértebras (ossos da coluna), em uma área cheia de líquido que fica entre as finas camadas de tecido que cobrem o cérebro e a medula espinhal. Esses medicamentos podem incluir metotrexato, citarabina e dexametasona.

Quimioterapia sistêmica em altas doses. Os medicamentos injetados no sangue atravessam uma membrana entre o vaso de sangue e o SNC (barreira hematoencefálica) e incluem metotrexato, citarabina, dexametasona 6-mercaptopurina e asparaginase.

Irradiação craniana. Radioterapia do cérebro. Em pacientes pediátricos (exceto se com leucemia do SNC ou recidiva do SNC) não é usada. O tratamento sem radiação diminui as chances de o paciente apresentar efeitos tardios, como danos aos órgãos, desenvolvimento de segundo câncer e ainda comprometimento neurocognitivo.

Alguns medicamentos usados para tratamento e/ou estudos clínicos de LLA são:

Antibióticos antitumorais

- Daunorubicina
- Doxorubicina
- Mitoxantrona
- Idarubicina

Inibidor de enzima de reparo de DNA

- Etoposide

Agentes que danificam o DNA

- Cyclophosphamide
- Ifosfamide



Enzimas que impedem as células de sobreviver

- Asparaginase
- Pegaspargase

Inibidores da tirosina quinase

- Mesilato de imatinibe
- Dasatinibe
- Nilotinibe
- Bosutinibe
- Ponatinibe

Antimetabólitos

- Clofarabina
- Citarabina
- Fludarabina
- Hidroxiureia
- 6-mercaptopurina
- Metotrexato
- Nelarabine
- 6-thioguanine

Drogas que impedem as células de se dividir

- Vincristina
- Sulfato de vincristina lipossomal

Hormônios sintéticos (corticoides)

- Prednisona
- Metilprednisolona
- Dexametasona

Imunoterapia

- Alemtuzumabe
- Rituximabe
- Ofatumumabe
- Blinatumomabe
- Inotuzumabe ozogamicina
- Tisagenlecleucel

Esta lista inclui tanto os medicamentos já utilizados no tratamento e os que estão sendo testados em estudos clínicos para o tratamento da LLA.

Terapia de pós-remissão (consolidação, reindução e manutenção). Inclui os tratamentos administrados aos pacientes após a sua doença estar em remissão

completa. Como na fase de indução, fatores como a idade do paciente, a capacidade de tolerar o tratamento intensivo, a citogenética, a disponibilidade de um doador de células-tronco e outras considerações, podem influenciar a abordagem do tratamento.

Consolidação. A segunda fase da quimioterapia é chamada de terapia de consolidação ou de “intensificação”. Terapia de consolidação é aplicada somente quando a LLA já está em remissão. O objetivo é destruir todas as células de leucemia remanescentes no corpo após a terapia de indução. Durante esta fase, os medicamentos quimioterápicos são administrados em doses mais altas que as administradas durante a fase de indução. A terapia de consolidação geralmente dura de 4 a 6 meses. A combinação de medicamentos e a duração da terapia para protocolos de consolidação variam, mas podem consistir de combinações de drogas similares às usadas durante a fase de indução. Após a fase de consolidação, alguns protocolos de tratamento fazem uma reindução, que consiste num tratamento intensificado, usando drogas semelhantes às da terapia de indução. Vários quimioterápicos são combinados para ajudar a impedir que as células de leucemia desenvolvam resistência.

Algumas das drogas usadas na fase de tratamento de consolidação incluem:

- Metotrexato em altas doses
- Citarabina
- Vincristina
- 6-mercaptopurina
- Blinatumomabe
- Inotuzumabe ozogamicina
- Ciclofosfamida
- Asparaginase
- Corticosteroides (prednisona, dexametasona).



Manutenção

A terceira fase do tratamento da LLA é chamada de “manutenção”. O objetivo é prevenir a recidiva da doença após a terapia de indução e a consolidação. A maioria dos medicamentos de manutenção são de administração oral e os pacientes são tratados em ambiente ambulatorial. Eles recebem doses mais baixas de quimioterápicos e, como resultado, tendem a ter efeitos colaterais menos graves. A terapia de manutenção geralmente dura cerca de 2 anos para adultos e 1 ano e meio a 2 anos, para crianças. Em alguns casos, a quimioterapia pós-remissão também inclui medicamentos que não foram utilizados durante o tratamento de indução. A maioria dos tratamentos de manutenção inclui:

- 6-mercaptopurina diariamente
- Metotrexato semanalmente
- Vincristina
- Corticosteroides (prednisona, dexametasona)
- Quimioterapia intratecal

Efeitos colaterais da quimioterapia. A maioria dos efeitos colaterais do tratamento são temporários e desaparecem quando o corpo se ajusta à terapia ou quando ela termina. Se os efeitos colaterais se tornarem graves, os pacientes podem ser tratados em regime de internação.

• **Contagens baixas de células sanguíneas.** A quimioterapia pode ser tóxica tanto para as células sanguíneas normais como para as células da LLA, levando à diminuição importante no número de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas. As transfusões de sangue (glóbulos vermelhos e plaquetas) são quase sempre necessárias durante o tratamento. A contagem de células do sangue geralmente retorna aos níveis normais após o tratamento.

Muitos efeitos colaterais da quimioterapia são causados devido às baixas contagens de glóbulos brancos. Medicamentos conhecidos como “fatores de crescimento” podem ser usados para estimular a medula óssea a produzir novos glóbulos brancos, reduzindo a chance de infecções graves. Os mais utilizados são os fatores estimuladores de colônias de granulócitos (G-CSF) e o fator estimulante de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF).

• **Infecção.** Durante o tratamento da LLA, a deficiência de glóbulos brancos pode levar a infecções por bactérias e fungos que estão normalmente presentes no ambiente, na pele, no nariz e na boca, nas gengivas ou no intestino. O risco de infecção é elevado porque, além dos glóbulos brancos baixos, a quimioterapia

danifica as células que revestem a boca e o intestino, facilitando a entrada de bactérias na corrente sanguínea. Quando a contagem de glóbulos brancos é baixa, antibióticos para prevenir infecções bacterianas e medicações que previnem infecções fúngicas e virais são ministrados.

Pelo fato do paciente de LLA ser mais vulnerável a infecções, a equipe médica, a família e os amigos precisam aumentar o rigor dos hábitos de higiene e tomar precauções para evitar a exposição desse paciente a bactérias, vírus e outros agentes causadores de infecção. Os cateteres também precisam de atenção especial quanto à limpeza frequente.

Os pacientes devem procurar atendimento médico imediato diante do menor sinal de infecção. Uma temperatura de 38°C ou mais, ou o início de calafrios, pode ser o único sinal de infecção em um paciente com uma contagem muito baixa de leucócitos. Outros sinais incluem tosse persistente, dor de garganta, dor para urinar ou diarreia.

Os pacientes que têm LLA são aconselhados a tomar algumas vacinas. É recomendado que as crianças recebam uma vacina anual contra influenza (gripe). Já os pacientes adultos são aconselhados a tomar vacina pneumocócica e a contra a influenza. As vacinas com organismos vivos, como a varicela (catapora) a poliomielite oral (Sabin) ou a tríplice viral (sarampo, caxumba, rubéola) não devem ser administradas. Se um membro da família ou um amigo receber uma vacina com organismos vivos, o paciente deve manter-se distante dele por um período de tempo (varicela 6 semanas, Sabin 3 semanas).

Síndrome de Lise Tumoral. Os pacientes com LLA apresentam alto risco para o desenvolvimento de uma condição chamada “síndrome de lise tumoral”, que ocorre no início da terapia de indução quando o número de glóbulos brancos é muito alto. À medida que as células da leucemia morrem, elas se rompem e liberam seu conteúdo na corrente sanguínea, alterando o equilíbrio normal de substâncias químicas no sangue. Isso pode sobrecarregar os rins porque eles não conseguem eliminar as substâncias de uma só vez.

O ácido úrico é uma das substâncias químicas liberadas pelas células da LLA que estão morrendo. Níveis muito elevados de ácido úrico e outros produtos químicos podem causar sérios danos aos rins e ao coração. Se a síndrome não for tratada, o paciente pode ter arritmias cardíacas, convulsões, perda de controle muscular, insuficiência renal aguda e até chegar a óbito. Por isso, no início do tratamento, os pacientes com LLA são constantemente monitorados quanto ao desenvolvimento dessa síndrome, e recebem medicamentos como alopurinol ou rasburicase para prevenir ou diminuir os efeitos da síndrome de lise tumoral.



Outros efeitos colaterais. Os quimioterápicos destroem as células que se dividem rapidamente e, portanto, agem tanto nas células do câncer quanto nas células saudáveis que se dividem rapidamente (revestimento dos intestinos, pele e folículos pilosos). Entre os efeitos colaterais, os mais comuns são:

- Aftas
- Diarreia
- Perda de cabelo
- Erupções cutâneas
- Comichão na pele
- Náusea e vômito
- Dores de cabeça
- Perda de apetite
- Fadiga
- Neuropatia: dormência, formigamento ou fraqueza muscular (geralmente nas mãos ou pés).

Normalmente esses efeitos colaterais são de curto prazo e tendem a desaparecer quando o paciente termina o tratamento. Felizmente, medicamentos que neutralizam náuseas e vômitos podem ser ministrados.

Corticoides, como prednisona e dexametasona, são componentes principais de praticamente todos os protocolos de indução de LLA, além de serem frequentemente incorporados aos protocolos de consolidação e manutenção. Os efeitos colaterais agudos podem incluir hiperglicemia (aumento do açúcar no sangue) e diabetes melitus e, portanto, os pacientes devem ser monitorados para controle da glicemia. Outro efeito colateral potencial é a úlcera gástrica. Medicamentos que reduzem o ácido do estômago são recomendados para reduzir o risco de úlcera gástrica.



Terapias específicas. As terapias específicas usam medicamentos ou outras substâncias que têm como alvo as células específicas do câncer, destruindo-as e sendo menos propensas a atacar as células normais. As terapias específicas bloqueiam a ação de enzimas, proteínas ou outras moléculas envolvidas no crescimento e divisão das células do câncer. Outras ajudam o sistema imune a destruir as células de câncer ou distribuem substâncias tóxicas diretamente para as células de câncer e as matam. As terapias específicas podem causar menos efeitos colaterais que os outros tipos de tratamentos para o câncer. Elas são:

- **Inibidores de tirosina quinase.** Cerca de 25% dos adultos e 3% das crianças com LLA tem um subtipo da doença chamado “LLA Ph-positivo” (LLA cromossomo Philadelphia positivo). Na LLA Ph+ o cromossomo Philadelphia contém a fusão genética anormal BCR-ABL, que fabrica uma proteína anormal responsável por ajudar as células da leucemia crescerem. Os inibidores de tirosina quinase são usados para tratar a LLA Ph+, pois inibem a proteína BCR-ABL. Além deles, a LLA



Ph+ também é tratada com combinação de quimioterapia. Os seguintes inibidores de tirosina quinase estão disponíveis para tratar LLA Ph+:

- Imatinibe (Glivec®), via oral, é aprovado para adultos e em pediatria (acima de 1 ano) como primeira linha de tratamento junto com quimioterapia ou recidiva ou refratária
- Dasatinibe (Sprycel®), via oral, é aprovado para adultos com LLA Ph+ com resistência ou intolerância à terapia anterior
- Ponatinibe (Iclusig®), via oral, é aprovado para adultos com LLA Ph+ T315I-positivo, ou que são resistentes ao dasatinibe, ou que são intolerantes ao dasatinibe e o tratamento com imatinib não é apropriado. Não está aprovado no Brasil

Efeitos colaterais comuns dos inibidores da tirosina quinase incluem diminuição das células do sangue, sangramento, náusea, vômito, diarreia, fadiga, erupções cutâneas, dores de cabeça / músculo / osso / e juntas. Também podem causar retenção de líquido debaixo dos olhos, mãos, pés ou pulmão. Efeitos colaterais raros, mas sérios, são arritmia cardíaca, estreitamento dos vasos sanguíneos e formação de coágulo sanguíneo.

O Dasatinibe pode causar retenção de líquido perto dos pulmões. Os efeitos do Ponatinibe incluem coágulo sanguíneo, estreitamento dos vasos sanguíneos, ataque cardíaco, derrame, problemas no fígado ou inflamação no pâncreas.

Imunoterapia

Utiliza substâncias que estimulam e/ou suprimem o sistema imune para ajudar o corpo a combater o câncer. Existem tratamentos de imunoterapia que tem como alvo antígenos na superfície dos blastos da LLA, os anticorpos monoclonais.

Anticorpos monoclonais. São proteínas produzidas em laboratório que se ligam a antígenos (tipo de proteína) nas células do câncer. A maioria se liga a uma substância específica. Esses medicamentos podem ser usados sozinhos para destruir as células do câncer ou para carregar medicamentos, toxinas ou substâncias radioativas diretamente para as células cancerígenas. Na LLA eles atacam os antígenos da superfície dos blastos. Anticorpos monoclonais importantes na LLA seriam para destruir os antígenos CD19, CD20, CD22, D33 e CD52 dos blastos. Como exemplo temos:

Blinatumomabe (Blincyto®). É um anticorpo monoclonal contra o CD19 indicado em adultos e crianças com LLA B recidivada ou refratária ou adultos com LLA B com doença residual mínima positiva que já atingiram remissão completa.

Sua administração é na veia, lentamente, em infusão contínua durante 28 dias. Necessita internação nos primeiros dias do tratamento. Efeitos colaterais desse medicamento incluem:

- Febre
- Dor de cabeça
- Infecção
- Náusea
- Diarreia
- Suor
- Complicações neurológicas como convulsões, confusão, desorientação, fala arrastada e perda de equilíbrio

Inotuzumabe ozogamicina (Besponsa®). É um anticorpo monoclonal contra o CD22 indicado como monoterapia para o tratamento de adultos com LLA B recidivada ou refratária. Está junto com um medicamento quimioterápico e quando se liga ao antígeno CD22 nas células B, ele entra na célula e libera o quimioterápico calicheamicina, causando a morte da célula. A administração é via intravenosa e pode ser feita ambulatorial. Efeitos colaterais comuns incluem aumento do risco de infecções, sangramento, fadiga, febre, náusea, dor de cabeça e dor abdominal. Não está aprovado no Brasil.

Terapia de células T Receptor de Antígeno Quimérico (CAR). O Tisagenlecleucel (Kymriah®) é aprovado para o tratamento de pacientes até 25 anos de idade com LLA B refratária recidivada após transplante ou a partir da segunda recidiva. O Tisagenlecleucel foi criado para fazer com que o próprio sistema imunológico do corpo combata o câncer. A dose do medicamento é preparada sob medida para cada paciente e utilizando suas próprias células T, que são glóbulos brancos que ajudam o corpo a combater infecções e câncer. As células T são coletadas do paciente e então modificadas com um novo gene contendo uma proteína CAR, de forma que as células T possam identificar e eliminar as células de leucemia com CD19 em sua superfície. Essas células modificadas são infundidas de volta na corrente sanguínea do paciente para cumprirem o seu papel de destruir as células cancerígenas.

Transplante de células-tronco

Alguns pacientes podem se beneficiar do transplante de células-tronco, que objetiva curar o paciente destruindo as células do câncer na medula óssea. Antes do procedimento, utiliza-se altas doses de quimioterapia e, em seguida, as células da medula óssea são substituídas por células-tronco novas e saudáveis, que crescem e se multiplicam. Existem dois tipos principais de transplante de células-tronco:



Alogênico - os pacientes recebem células-tronco de um doador 100% compatível, que pode ser um parente ou não, ou ainda ser um parente 50% compatível (transplante haploidêntico).

Autólogo - os pacientes recebem suas próprias células-tronco.

O transplante de células-tronco não é usado como o primeiro tratamento para LLA. Pode ser usado em pacientes de alto risco ou que não respondem ao tratamento. É um tratamento complexo e pode acarretar efeitos colaterais que podem ser fatais. A decisão de se submeter a um transplante deve ser discutida com o médico. Ele irá considerar vários fatores, incluindo a idade do paciente, a saúde geral, certos fatores prognósticos, tratamentos anteriores e se há um doador compatível.

Transplante alogênico - É o tipo mais comum de transplante de células-tronco usado no tratamento da LLA. Na preparação para o transplante, os pacientes recebem doses fortes de quimioterapia, com ou sem radiação, a fim de destruir as células leucêmicas remanescentes. Isso é chamado de “terapia de condicionamento”. Então, os pacientes recebem infusões das células-tronco do doador. O transplante alogênico utiliza células saudáveis formadoras de sangue de um membro da família HLA compatível ou parcialmente incompatível, ou ainda de doador sem relação familiar e via cordão umbilical. As células-tronco doadas restauram a capacidade da medula óssea de produzir novas células sanguíneas.

Um transplante alogênico de células-tronco cria um novo sistema imunológico para o paciente. O sistema imunológico ajuda o corpo a combater infecções e outras doenças. O novo sistema imunológico tem o potencial de reconhecer e atacar qualquer célula cancerígena remanescente. As células imunes transplantadas (o enxerto) entendem as células leucêmicas no corpo como estranhas e as destroem. Isso é chamado de efeito “enxerto versus hospedeiro (GVL)”.

O transplante alogênico de células-tronco, comparado a outras abordagens de tratamento, está associado a uma taxa mais alta de efeitos colaterais e mortalidade. Pode, no entanto, ser considerado para pacientes com LLA de alto risco, com base em resultados de testes citogenéticos e moleculares. A decisão de realizar um transplante alogênico também depende da idade do paciente e de seu entendimento sobre os possíveis benefícios e riscos: O limite superior de idade para transplante varia de acordo com o centro de tratamento; muitos usam a idade de 60 ou 65 anos como limite para o transplante alogênico e 70 anos para o transplante alogênico de intensidade reduzida.

A maioria das crianças com LLA não requerem de um transplante, mas pode ser uma opção para as que apresentam fatores de alto risco ou nas quais a doença é persistente.

Estudos demonstram que o transplante alogênico pode beneficiar pacientes adultos de alto risco e risco intermediário com menos de 60 anos de idade e que têm como doador um irmão compatível. O tempo para o transplante é um dos fatores mais importantes que influenciam os resultados, por isso é fundamental iniciar uma busca de doadores o mais rápido possível após o diagnóstico, a fim de identificar um doador da família ou não aparentado.

Após o transplante das células-tronco, um possível efeito colateral grave é a doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD). Ela ocorre quando as células imunes do doador (o enxerto) identificam as células no corpo do receptor (o hospedeiro) como estranhas e as atacam. As partes do corpo mais comumente danificadas pela GVHD incluem a pele, o fígado, o estômago, os intestinos e os olhos. A doença do enxerto contra o hospedeiro pode se desenvolver dentro de semanas após o transplante ou muito mais tarde. Um médico pode pedir medicamentos que possam ajudar a prevenir ou minimizar GVHD.

Transplante alogênico de intensidade reduzida. Pode ser uma opção de tratamento para pacientes idosos que não podem tolerar as altas doses de quimioterapia usadas na preparação para um transplante alogênico padrão. A terapia de condicionamento em um transplante de intensidade reduzida utiliza doses menores de quimioterapia e / ou radiação para preparar o paciente para as células do doador. A terapia reduz o número de células cancerosas, mas não destrói completamente a medula óssea do paciente. Como em um transplante alogênico padrão, os glóbulos brancos do doador também podem reconhecer quaisquer células de leucemia remanescentes como estranhas, e destruí-las. Com o passar do tempo, se o transplante for bem-sucedido, as células-tronco do doador substituirão as células imunológicas do paciente. As células enxertadas (imunes do doador) reconhecem os antígenos de tecido menores nas células de leucemia do paciente e continuam a suprimir seu crescimento. Como também ocorre no transplante alogênico, o risco de DECH é um efeito colateral a ser considerado e é potencialmente incapacitante.

Transplante autólogo. Um procedimento no qual as células-tronco saudáveis são removidas do próprio paciente com câncer, armazenadas e, em seguida, devolvidas ao paciente após ser submetido à quimioterapia intensiva, com ou sem radioterapia. Um transplante autólogo não é comumente utilizado para tratar a LLA, mas pode ser uma opção de tratamento para quem participa de estudos clínicos.

Conversar com o médico sobre o transplante de células-tronco é o melhor caminho. Pergunte se é uma opção de tratamento para você ou seu filho.



Considerações especiais sobre o tratamento

Cromossomo Philadelphia Positivo (Ph +) na LLA. Cerca de 25% dos adultos e apenas cerca de 3% das crianças que sofrem de LLA têm um subtipo denominado “LLA Ph-positivo” (também conhecido como “L +” ou “TLA positivo para o cromossomo Philadelphia”). Pacientes com este subtipo de LLA têm uma alteração cromossômica que resulta em uma mutação específica do gene BCR-ABL. Esses pacientes são tratados com os inibidores de tirosina quinase (TKIs) combinados com quimioterapia.

Esta combinação tornou-se o padrão no atendimento de pacientes com LLA Ph+. Novas combinações de drogas estão sendo estudadas em estudos clínicos para o tratamento.

Philadelphia semelhante na LLA. É um subgrupo de LLA de células B que possui características genéticas semelhantes à LLA Ph+, mas não possui o gene de fusão BCR-ABL. Tem mais incidência em homens e pacientes com Síndrome de Down e ocorre de quatro a cinco vezes mais em crianças e adultos jovens do que na LLA Ph+. A incidência de LLA Ph-semelhante é de 10% em crianças com LLA de risco padrão e acima de 25% em adultos jovens com LLA de risco padrão. Está associado a um prognóstico desfavorável. Estudos recentes que analisaram o perfil genético de pacientes com LLA Ph-semelhante sugeriram que o uso de TKIs e outras terapias direcionadas pode ajudar, e essa é uma área de pesquisa clínica ativa.

Infância x Formas adultas de LLA

A forma adulta da LLA é a mais resistente ao tratamento. No entanto, nos últimos anos, vários fatores contribuíram para remissões mais longas e sobrevida prolongada em pacientes adultos.

Esses fatores incluem:

- Resultados melhorados com o transplante alogênico
- Uso de TKIs para o tratamento de LLA Ph+
- Uso de terapia intensiva pediátrica para adolescentes e adultos jovens

Para os pacientes com LLA acima dos 60 anos, a probabilidade de problemas de saúde e todas as características de risco são levadas em consideração quando um plano de tratamento está sendo desenvolvido. A idade não é um motivo para suspender o tratamento. No entanto, os pacientes mais idosos podem ter uma resposta pior à terapia porque:

- As células leucêmicas têm maior ocorrência de anormalidades citogenéticas e

moleculares desfavoráveis

- Os pacientes mais velhos podem ter outros problemas médicos, incluindo doença cardíaca, pulmonar, renal ou diabetes mellitus. O médico pode ter que selecionar drogas menos tóxicas ou diminuir a dosagem e a frequência do tratamento

O principal objetivo das terapias direcionadas aos pacientes com mais de 60 anos é manter a eficácia e minimizar os efeitos colaterais tóxicos. É importante saber que, mesmo em pacientes saudáveis com 75 anos ou mais, a principal causa de falha do tratamento não é a toxicidade, mas a falha do tratamento em eliminar as células cancerígenas.

Para pacientes com LLA resistentes ao tratamento ou com recidiva da doença, o transplante alogênico pode ser a melhor opção. Da mesma forma, pacientes com doença de alto risco são indicados para o transplante se for improvável que alcancem a remissão somente com a quimioterapia.

Um novo tipo de imunoterapia chamado “terapia de célula T de receptor de antígeno quimérico (CAR)” usa as próprias células do sistema imunológico do paciente para atacar e eliminar as células cancerígenas. Este tipo de imunoterapia está sendo estudada no tratamento da LLA refratária e recidivante em crianças e adultos. Converse com seu médico sobre tratamento em um ensaio clínico.

Adolescentes e adultos jovens. Geralmente engloba pacientes entre 15 e 39 anos. Historicamente, eles eram tratados com um protocolo pediátrico ou adulto, dependendo da instituição de tratamento. Eles são diferentes:

- Protocolos pediátricos são mais intensos e complexos do que aqueles utilizados em idosos
- Tendem a usar mais pegaspargase, vincristina e corticosteróides. Em contraste, os protocolos adultos, que tendem a usar mais ciclofosfamida e antraciclina, como doxorrubicina e daunorrubicina
- Tratamentos pediátricos são feitos por longos períodos de tempo. O tratamento do sistema nervoso central é iniciado mais cedo e é mais duradouro. Algumas crianças recebem terapia de manutenção por até três anos, enquanto os adultos tendem a receber dois anos

Pesquisadores de estudos clínicos começaram a investigar o uso de uma variedade de opções de protocolos pediátricos para estes pacientes. Eles descobriram que os tratados com protocolos pediátricos têm taxas de sobrevivência melhoradas em comparação com os pacientes da mesma idade tratados em protocolos de adultos com LLA.



Leucemia refratária ou leucemia recidivante

Alguns pacientes apresentam células leucêmicas residuais em sua medula, mesmo após tratamento intensivo. A doença é então chamada de “leucemia refratária”. Outros pacientes alcançam a remissão, mas têm um número reduzido de células sanguíneas normais e um retorno de células de leucemia na medula. A doença é considerada recidivante.

• **LLA PH+**. Para pacientes com LLA Ph+ recidivante ou refratária, existem várias opções de tratamento. Ele pode receber uma terapia TKI diferente, mas antes de iniciar o tratamento, o teste de mutação do gene BCR-ABL deve ser feito. O objetivo é procurar por mutações no gene de fusão BCR-ABL que afeta o quanto certos os TKIs funcionam. Cada TKI funciona de maneira um pouco diferente. Um TKI pode ser capaz de neutralizar uma mutação que outro TKI não pode. Muitos pacientes com LLA PH+ recebem imatinibe (Glivec®) durante a terapia de indução. Para aqueles pacientes cuja doença recidivou, os medicamentos dasatinibe (Sprycel®) ou ponatinibe (Iclusig®) podem ser opções de tratamento.

O TKI pode ser administrado isoladamente, e fazer parte de um protocolo de quimioterapia ou, em alguns casos, pode ser combinado com um corticoide. Se o TKI fizer parte de um protocolo de quimioterapia, normalmente, a posologia será diferente daquela usada durante a terapia inicial. Para alguns pacientes mais velhos que não toleram a quimioterapia, uma terapia TKI e um corticoide podem ser opção. Se a LLA não responder ao tratamento com TKIs, os médicos podem recomendar protocolos para LLA recidivada ou negativa refratária.

Esses protocolos incluem:

- **Blinatumomab (Blincyto®)**. Esta pode ser uma opção de tratamento para pacientes cuja LLA não respondeu a dois ou mais TKIs.
- **Inotuzumab ozogamicina (Besponsa®)**. Esta é uma opção de tratamento para adultos com LLA de células B refratária ou recidivante.
- **Tisagenlecleucel (Kymriah®)**. Este tratamento é para pacientes com LLA de células B que têm menos de 26 anos e apresentam doença refratária ou tiveram duas recaídas.

Um transplante alogênico de células-tronco também é uma opção para pacientes saudáveis que possuem um doador disponível. Alguns pacientes mais velhos e com problemas de saúde podem não tolerar um tratamento tão intenso.

LLA Ph-. Para pacientes com LLA recidivada, Ph negativa, ou refratária, existem várias opções de tratamento.

Uma opção é usar medicamentos diferentes dos que foram usados durante o

primeiro protocolo de indução do paciente.

Estes medicamentos podem incluir:

- Blinatumomab
- Inotuzumab ozogamicina
- Protocolos com coquetéis que incluem vários medicamentos quimioterápicos, alguns dos quais podem ter sido administrados no passado. Exemplos:
 - Hiper-CVAD aumentado. Este regime inclui ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina (Adriamycin®), dexametasona, pegaspargase, metotrexato e citarabina.
 - MOpAD- (metotrexato, vincristina [Oncovin®], L-asparaginase peguilada e dexametasona) com rituximabe para doença CD20-positiva.

No entanto, existem diferentes protocolos de quimioterapia que podem usar diversas combinações de medicamentos. Alguns deles:

- Nelarabina para pacientes com LLA de células T
- Clofarabina
- Vincristina lipossomal (Marqibo®), para o tratamento de pacientes adultos com Ph- LLA em segunda ou em maior número de recaídas ou ainda cuja doença progrediu após duas ou mais terapias antileucemicas
- Tisagenlecleucel

Na leucemia refratária, medicamentos diferentes daqueles usados no primeiro ciclo de tratamento podem ser administrados em um esforço para induzir à remissão. Após a remissão, o transplante de células-tronco pode ser uma opção e resultar em uma remissão mais duradoura. Em pacientes cuja doença recidivou, a duração da remissão, a idade do paciente e os achados citogenéticos nas células de leucemia influenciam a abordagem da terapia.

Converse com seu médico sobre terapias que estão em estudos clínicos para LLA refratária ou recidivante.





Pesquisa e estudos clínicos

Novas abordagens estão sendo avaliadas em estudos clínicos para o tratamento da LLA, e prometem aumentar a taxa de remissão e encontrar uma cura.

Testes clínicos. Pacientes com LLA são encorajados a participar de estudos clínicos, que testam novos medicamentos e tratamentos antes de serem regulamentados como padrão. Cada novo medicamento ou protocolo de tratamento passa por uma série de fases em estudos clínicos antes de se tornarem parte da terapia. Os estudos clínicos são cuidadosamente projetados e revisados por médicos e pesquisadores para garantir a maior segurança e precisão científica possível. A participação do paciente é cuidadosamente conduzida para ser a melhor terapia disponível.

Os estudos clínicos são projetados para serem assertivos e muito seguros. Existem ensaios clínicos para pacientes recém-diagnosticados, com doença avançada e para os que são resistentes aos medicamentos estudados ou incapazes de tolerá-los.

Abordagens de pesquisa. Pesquisas científicas estão sendo feitas para aprender mais sobre LLA, como melhor tratá-la e como prestar o melhor atendimento a pessoas diagnosticadas.

Agentes estudados. Aqui estão alguns exemplos (e algumas descrições) de agentes específicos que estão sendo estudados em ensaios clínicos para LLA.

Inibidor do Proteassoma

Bortezomibe (Velcade®) - Este medicamento, aprovado para o tratamento de mieloma múltiplo e linfoma de células do manto, está sendo estudado em combinação com outros medicamentos de quimioterapia padrão para o tratamento da LLA recidivada ou refratária. Ele também está sendo estudado para o tratamento de pacientes pediátricos recém-diagnosticados com LLA de células T.



Antimetabólito

Clofarabina (Clolar®) - Já aprovada para o tratamento da LLA pediátrica, a clofarabina apresenta resultados promissores em estudos em adultos. Também está sendo estudada em combinação com outras drogas, como a mitoxantrona, em ensaios clínicos para o tratamento de crianças com LLA recidivada ou refratária.

Inibidor da Janus Kinase (JAK) 1 e 2

Ruxolitinib (Jakafi®) - Já aprovado para tratar pacientes com mielofibrose e policitemia vera, esta droga está sendo estudada em ensaios clínicos no tratamento da LLA refratária e recidivada pediátrica. Ele também está sendo estudado em combinação com vários medicamentos quimioterápicos no tratamento de crianças com ALT semelhante à Philadelphia (Ph) e alterações de CRLF2 e JAK.

Combinação especial de quimioterapia

Hiper-CVAD aumentada - A combinação hiper-CVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, Adriamycin® e dexametasona) é um regime de tratamento bem estabelecido para a LLA em adultos. A formulação aumentada de hiper-CVAD foi projetada em 2011 e inclui doses intensificadas de vincristina e dexametasona juntamente com asparaginase. Os pesquisadores estão estudando a eficácia dessa combinação para o tratamento da LLA com outras drogas, incluindo a decitabina (Dacogen®).

Imunoterapia

Tisagenlecleucel (Kymriah®) - A terapia com células T receptoras de antígenos quiméricos (CAR) é um tipo de imunoterapia que consiste em projetar células imunológicas de pacientes para primeiro reconhecer e depois atacar as células cancerígenas. Tisagenlecleucel (Kymriah®) é aprovado pela FDA para pacientes até 25 anos de idade com recidiva ou LLA de células B refratária. É o resultado da reprogramação das células T do próprio paciente para localizar e destruir as células que têm a proteína CD19 em sua superfície. Em alguns casos, as células de leucemia não apresentam CD19 na superfície. Essas células podem escapar do Tisagenlecleucel e multiplicar-se. O objetivo da pesquisa é encontrar outros marcadores em células de leucemia que possam ser alvos junto com o CD19, como o CD22.



Doença relacionada

Leucemia aguda fenótipo misto (LAFM). A leucemia aguda com fenótipo misto, também conhecida como “leucemia de linhagem mista”, é um subtipo de leucemia aguda de linhagem ambígua. São duas formas de leucemia combinadas: leucemia linfoblástica aguda (LLA) e leucemia mielóide aguda (LMA). A leucemia aguda com fenótipo misto representa de 2 a 5% de todas as leucemias agudas que acometem pacientes de todas as idades e compreende vários subtipos diferentes.

A melhor abordagem para o tratamento não foi ainda definida. Não há terapia padrão para **LAFM** e, em geral, a doença está associada a um mau prognóstico. Isso se deve à dificuldade de identificar corretamente esse tipo de leucemia, sua incidência rara, falta de experiência no tratamento e sua resistência à terapia de LLA e LMA. As razões subjacentes a essa resistência ainda não estão claras, mas podem estar relacionadas à alta porcentagem de pacientes com **LAFM** que apresentam anormalidades citogenéticas.

Desenvolver a melhor abordagem de tratamento envolve considerar uma diversidade de fatores, incluindo a idade do paciente, histórico médico, presença de outras condições médicas relevantes e as características das células leucêmicas, conforme determinado por imunofenotipagem e estudos citogenéticos e moleculares. Também é importante determinar se um paciente tem um subtipo positivo para cromossomo Philadelphia (Ph+). Esse subtipo é responsável por cerca de 25% de todos os casos de LAFM. Pacientes com LAFM Ph+ são tratados com quimioterapia para a idade específica, em combinação com um inibidor de tirosina quinase (TKI), seguido de transplante alogênico de células-tronco, se necessário. Para pacientes com um subtipo não Ph+ LAFM, o tratamento consiste em um regime de LLA ou uma combinação de terapia de LLA e LMA, possivelmente seguida de um tratamento de consolidação com um transplante alogênico, quando há um doador compatível.

Cuidados de acompanhamento

Depois que um paciente completa o tratamento para leucemia linfóide aguda (LLA) e está em remissão, testes de acompanhamento são realizados para verificar o funcionamento do tratamento e procurar sinais de recidiva. Os testes também verificam como os órgãos do paciente estão funcionando. Isso é importante, pois a LLA e seu tratamento podem danificar os órgãos. Durante o primeiro ano, um paciente passará por testes frequentes, mas os exames de acompanhamento são realizados com menos frequência durante o segundo e o terceiro ano.

Com o passar do tempo, exames e check-ups menos frequentes podem ser necessários, mas as avaliações programadas devem continuar indefinidamente.

A *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomenda os seguintes exames durante os primeiros três anos após o término do tratamento:

Durante o primeiro ano após a conclusão da terapia

- Um exame físico completo (incluindo exame testicular) a cada 1 ou 2 meses
- Exames de sangue (hemograma completo [HC] com diferencial) a cada 1 ou 2 meses
- Testes de função hepática até que os valores normais sejam alcançados
- Punção da medula óssea, punção lombar e ecocardiograma, conforme indicação clínica

Durante o segundo ano após a conclusão da terapia

- Um exame físico completo (incluindo exame testicular) a cada **3 e 6 meses**
- Exames de sangue (um hemograma completo com diferencial) a cada 3 e 6 meses.

Durante o terceiro ano depois do término de terapia

- Um exame físico completo (incluindo exame testicular) a cada **6 e 12 meses**
- Exames de sangue (hemograma completo com diferencial) a cada 6 e 12 meses ou conforme orientado por um especialista

É importante manter um registro do tratamento do câncer para que o médico possa acompanhar os efeitos tardios específicos que podem estar associados. Essas informações incluem o diagnóstico, os nomes e as datas das medicações quimioterápicas, informações sobre tratamento de radiação, cirurgias realizadas, histórico de transplantes, detalhes sobre quaisquer outros tratamentos, nomes e datas de quaisquer complicações significativas e o tratamento recebido para essas complicações. Esta informação pode ajudar o médico a desenvolver um cronograma para visitas de acompanhamento e testes.



Adultos e crianças podem ter dificuldades quando retornam às suas rotinas diárias após um longo período de tratamento. É importante obter suporte durante todo esse tempo e pelo tempo que for necessário

Efeitos a longo prazo do tratamento. Crianças e adultos jovens que foram tratados para a LLA podem ter maior risco de danos ao coração, outros tipos de câncer e problemas neurológicos ou cognitivos. Os pacientes devem ser acompanhados por um médico de cuidados primários para exames de saúde geral pelo menos uma vez por ano. Eles também devem ser examinados regularmente por um oncologista.

O tratamento para LLA às vezes causa efeitos que persistem após o término do tratamento (efeitos a longo prazo) ou se desenvolvem muito mais tarde na vida (efeitos tardios). Vários fatores podem influenciar o risco de desenvolver efeitos a longo prazo ou tardios, incluindo:

- O tipo e duração do tratamento
- Idade no momento do tratamento
- Gênero e saúde em geral

A maioria dos pacientes com LLA é tratada com antraciclina, como a daunorrubicina. As antraciclinas têm sido associadas ao aumento do risco de lesão do músculo cardíaco ou insuficiência cardíaca crônica. A doença cardíaca pode não se tornar aparente até muitos anos após o término da terapia.

A osteonecrose, também chamada de “necrose vascular” (redução do fluxo sanguíneo para os ossos) e dor óssea, são potenciais efeitos colaterais a longo prazo associados à terapia com corticosteroides. A osteonecrose frequentemente afeta as articulações que suportam peso, como os ossos e/ou joelhos do quadril, e parece ter uma incidência maior entre os adolescentes (provavelmente devido ao crescimento do esqueleto) do que em crianças mais jovens ou adultos. Para monitorar os pacientes que estão em risco de desenvolver essa condição, medidas de rotina dos níveis de cálcio e vitamina D devem ser obtidas e deve ser considerada avaliação periódica por imagem.

Às vezes, a radiação craniana é usada para pacientes com óbvio comprometimento da doença no sistema nervoso central (SNC) ou naqueles cuja doença recidiva. Os médicos estão limitando o uso deste tratamento (e com alternativas de terapia medicamentosa tanto quanto possível) para evitar o risco de efeitos a longo prazo ou tardios, como o comprometimento neurocognitivo e o desenvolvimento de segundo câncer.

As crianças podem sofrer efeitos colaterais do tratamento, tanto a curto como a

longo prazo. Esses efeitos colaterais podem afetar o aprendizado, o crescimento, o desenvolvimento cognitivo e o desenvolvimento psicossocial. Quando as crianças retornam à escola, enfrentam novos desafios com suas famílias, para continuarem o tratamento. Por estarem cientes dos possíveis efeitos colaterais, os pais podem contar com a colaboração da equipe da escola para ajudar seus filhos a lidarem com o as tarefas escolares.

Estes e outros possíveis efeitos a longo prazo e tardios podem ser gerenciados. Converse com seu médico sobre possíveis efeitos tardios e cuidados de acompanhamento.

Resultados do tratamento. Há algumas décadas, as taxas de cura eram muito baixas em crianças e adultos diagnosticados com LLA. Hoje, quase 90% das crianças e 40% dos adultos podem esperar remissão a longo prazo com sobrevida livre de leucemia e provável cura. Enquanto as taxas de cura de adultos ficam aquém das taxas de cura das crianças, as remissões nos adultos aumentaram nos últimos 10 anos e as remissões prolongadas também são mais frequentes.

Causas e fatores de risco

Causas e fatores de risco. Na maioria dos casos, não está claro o que causa as alterações genéticas que levam à LLA. Os pesquisadores estão tentando entender por que essas mudanças ocorrem e como essas mudanças se desenvolvem na LLA. Nem todos os pacientes com LLA têm as mesmas mutações genéticas e algumas alterações são mais comuns do que outras. Geralmente, as mutações do DNA (ácido desoxirribonucleico) associadas à LLA ocorrem durante a vida de uma pessoa, em vez de serem herdadas de um dos pais.

Existem alguns fatores de risco conhecidos para LLA. Um “fator de risco” é qualquer coisa que aumenta a chance de uma pessoa desenvolver uma doença. Ter um fator de risco, no entanto, não significa que uma pessoa desenvolva a doença. A LLA não é contagiosa.

Embora a causa seja desconhecida, vários fatores estão associados a um aumento do risco de desenvolver a LLA, inclusive:

- **Exposição à quimioterapia e radioterapia.** Pessoas que tiveram certos tipos de quimioterapia e radioterapia podem ter um risco aumentado de desenvolver LLA
- **Distúrbios genéticos.** Algumas doenças genéticas, particularmente a Síndrome



de Down. Embora raras, outras condições genéticas foram categorizadas como fatores de risco para LLA. Estas incluem neurofibromatose, Síndrome de Klinefelter, anemia de Fanconi, Síndrome de Shwachman-Diamond, Síndrome de Bloom e ataxia telangiectasia

- **Idade.** Crianças, adolescentes ou adultos com mais de 70 anos correm maior risco de desenvolver LLA
- **Gênero.** Os homens são mais propensos a desenvolver a LLA do que as mulheres
- **Raça / etnia.** Nos Estados Unidos, a LLA é mais comum em hispânicos e brancos

Lidando com as emoções

O diagnóstico de leucemia pode gerar sentimentos como apreensão, desânimo e não aceitação. Por isso, é extremamente importante que o paciente e seus familiares busquem apoio externo e mantenham-se esclarecidos e em contato com profissionais que possam apoiá-los nesse momento vulnerável.

Busque apoio emocional com:

- Família e amigos
- Psicólogos, que são profissionais especializados na área
- Religião
- Bons livros e filmes

A psico-oncologia, uma especialidade dentro da Psicologia da Saúde, representa a área de interface entre a Psicologia e a Oncologia e atua justamente nas necessidades destes pacientes. **São diversos os momentos em que este profissional pode ajudar:**

- Suporte emocional diante do diagnóstico
- Suporte emocional durante o tratamento
- Suporte emocional no término do tratamento e reinserção social

O apoio psicológico também deve acontecer frente à impossibilidade de cura e a convivência com a doença crônica, que muitas vezes requer adaptabilidade a uma nova realidade.

Direitos do paciente

“A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação”. Art. 196, Constituição Federal Brasileira.

São diversos os direitos, como auxílio-doença, aposentadoria, saque do FGTS, por exemplo. Acesse **www.abrale.org.br** e veja a lista completa.



Realização:



TODOS
JUNTOS **CONTRA**
O CÂNCER



/abrale



@abraleoficial



@abraleoficial



Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia



www.abrale.org.br
abrale@abrale.org.br
0800 773 9973